**Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch**

2. Medizinische Abteilung Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien

**Die medikamentöse Therapie der Osteoporose – eine rasante Entwicklung**

# Was ist Osteoporose – kurze Begriffsdefinition

Osteoporose ist eine Störung im [Knochenstoffwechsel](http://www.osteoporose.co.at/knostoffwechs.html), durch die es zu einem Verlust von Knochenmasse kommt.

Langsamer Knochenschwund nach dem 35. Lebensjahr ist eine normale, also physiologische, Erscheinung. Bei der Osteoporose aber ist dieser Abbauprozess besonders deutlich ausgeprägt. Durch ein Ungleichgewicht zwischen den knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) und knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) entstehen Störungen der Mikroarchitektur des Knochengewebes, man spricht von Osteoporose. Die Folgen: erhöhte Knochenbrüchigkeit, steigendes Frakturrisiko.

Der Knochenschwund ist eine Erkrankung des gesamten Skeletts. Durch die Verminderung der Knochenmasse (= „Knochendichte“ oder „Bone Mineral Density“, BMD) und Störungen der Mikroarchitektur der Knochenbälkchen kann die Knochenmasse im schlimmsten Fall um bis zu 10% jährlich abnehmen. Durch den Verlust von Stabilität (Festigkeit) und Elastizität nimmt die Brüchigkeit der Knochen zu. Dadurch steigt das Risiko, einen Knochenbruch – sogar ohne Sturz – zu erleiden. Ein starker Hustenanfall oder eine schnelle, heftige Bewegung können bei ausgeprägter Osteoporose bereits zur Fraktur führen.

Die schwerwiegendsten Folgen dieser Skeletterkrankung sind Hüft- und Oberschenkelhalsbrüche, gefolgt von Rippen-, Wirbel- und Unterarmbrüchen.

# Der Knochenstoffwechsel

**Alle 8 bis 10 Jahre ein neues Skelett**

Der „Knochenstoffwechsel“ ist ein komplexer Vorgang und eine Vielzahl von Faktoren spielen dabei eine Rolle: Die Knochen befinden sich in einem ständigen Umbauprozess. Beim gesunden Knochen herrscht zwischen der Aktivität von knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) und knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) ein Gleichgewicht. Die Balance dieses funktionellen Zusammenhangs wird durch ein fein abgestimmtes Kommunikationssystem zwischen Aufbau und Abbau („coupling“) gewährleistet. Innerhalb von 8 bis 10 Jahren wird das gesamte Skelett einmal erneuert.

Vitamin D, Kalzium, Phosphat, Magnesium, verschiedene Hormone (wie Calcitonin, Östrogene, Parathormon, Schilddrüsenhormon), ausreichend Bewegung, genug Sonnenschein etc. – all diese Faktoren tragen zu einem gesunden Knochenwachstum bei.

Zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr kommt es zu einer starken Zunahme der Knochenmasse. Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr erreicht jeder Mensch sein persönliches Maximum an Knochendichte, seine „peak bone mass“ (maximale Knochenmasse, etwa ab dem 40. Lebensjahr ist eine Abnahme der Knochenmineraldichte im Rahmen des physiologischen Knochenabbaus um etwa 1% pro Jahr normal). Je höher die in der Jugend erworbene Knochendichte ist, desto geringer ist das Risiko, im Alter osteoporotisch bedingte Knochenbrüche zu erleiden!

**Physiologie des gesunden Knochens**

Im Knochen der Wirbelkörper lassen sich zwei Hauptstrukturen unterscheiden: Eine feste Außenhülle aus kortikalem Knochen umschließt spongiösen Knochen, der sich bei genauerer Betrachtung als honigwabenähnliches Netzwerk aus horizontalen und vertikalen Trabekeln (Knochenbälkchen) darstellt.

Um den Knochenumbau an einer einzelnen mikroskopisch kleinen Umbauzone einzuleiten, docken einkernige Osteoklasten-Vorläuferzellen an der Knochenoberfläche an. Dort verschmelzen sie zu mehrkernigen Riesenzellen, den Osteoklasten.

Die Osteoklasten bauen die alte Knochenmasse ab, wodurch eine sogenannte Resorptionslakune entsteht. Dieser Prozess dauert ca. 1 ½ Monate.

Den Osteoklasten folgen aktive Osteoblasten, welche die Resorptionslakune wieder mit neuer Knochenmasse auffüllen. Dies nimmt ca. 5 Monate in Anspruch, also mehr als 3x so lang wie die Resorptionsphase.

Am Ende ist die Resorptionslakune wieder vollständig mit neuer Knochenmasse aufgefüllt.
Im gesunden Knochen befinden sich Knochenabbau und Knochenaufbau im Gleichgewicht, alte Knochenmasse wird kontinuierlich durch neue Knochenmasse ersetzt. Durch den ständigen Knochenumbau bleibt die Festigkeit von trabekulärem und kortikalem Knochen erhalten.

**Pathophysiologie des osteoporotischen Knochens**

Bei Osteoporose ist das Gleichgewicht des Knochenumbaus gestört. Im Falle einer schweren Stammskelett-Osteoporose ist im Wirbelkörper der kortikale Knochen dünner als beim Gesunden, im spongiösen Knochen sieht man eine deutliche Abnahme der Trabekelvernetzung. Die Trabekel (Knochenbälkchen im [spongiösen Knochen](http://www.osteoporose.co.at/lexikon.html%22%20%5Cl%20%22spongiosa#spongiosa); die Ausrichtung der Knochenbälckchen erfolgt entsprechend den physikalischen Belastungslinien des Knochens) sind in Anzahl und Dicke reduziert, einige auch unterbrochen.

Hoch aktive Osteoklasten bauen Knochen ab und bilden besonders tiefe Resorptionslakunen. Einige Osteoklasten-Verbände graben zu tief, wodurch Trabekel unterbrochen werden. Im Gefolge der Knochenresorption bauen zwar auch im osteoporotischen Knochen Osteoblasten neuen Knochen auf, doch kann am Ende die Resorptionslakune nicht vollständig aufgefüllt werden und unterbrochene Trabekel können nicht wieder stabil verbunden werden.

Als Folge des erhöhten Knochenabbaus sind zahlreiche Trabekel der mechanischen Belastung nicht mehr gewachsen. An dieser Stelle besteht ein erhöhtes Risiko für Mikrofrakturen. Die Verschlechterung der Trabekel-Architektur ist verantwortlich für den enormen Verlust an Knochenstabilität.

Zusammenfassend findet sich also beim osteoporotischen Knochen im Vergleich zum gesunden Knochen eine verringerte Trabekeldicke, eine geringere Anzahl der Trabekel und ein Verlust ihrer Vernetzung.

# Die Entwicklung der medikamentösen Osteoporose-Therapien

# Grundsätzliches

Jede Therapiestrategie muss daran gemessen werden, ob sie in der Lage ist, das Frakturrisiko zu senken. Ist es einmal zur manifesten Erkrankung gekommen, so ist in den meisten Fällen nur über eine [Behandlung mit Medikamenten](http://www.osteoporose.co.at/medikamentoes.html) eine Besserung zu erreichen. Dabei gilt es, entweder den weiteren Knochenabbau zu bremsen oder den Knochenaufbau zu fördern. Dies kann auf verschiedene Arten bewerkstelligt werden. In den letzten Jahren ist die Entwicklung der medikamentösen Therapien gegen Osteoporose rasant vorangeschritten.

**Kalzium und Vitamin D**

Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist die Basis für jede spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie. Die empfohlene Dosierung orientiert sich auch an den jeweiligen Ernährungsgewohnheiten und liegt für Kalzium bei 500mg bis 1000mg täglich sowie für Vitamin D3 bei 1000 bis 2000 IE täglich.

In den letzten Jahren wurden umfangreiche Studien durchgeführt, die zu folgenden Ergebnissen kamen:

Menschen, die einen mehr oder weniger ausgeprägten Mangel an Kalzium und Vitamin D aufweisen, profitieren in Hinblick auf das Risiko von Knochenbrüchen von der täglichen Einnahme von bis zu 1000 mg Kalzium und der gleichzeitig dazu erfolgenden Einnahme von Vitamin D.

Liegt eine manifeste Osteoporose vor (bereits stattgehabte osteoporosebedingte Knochenbrüche), so ist eine medikamentöse Osteoporosetherapie mit Calcium und Vitamin D allein jedoch nicht ausreichend.

**Die wichtigsten Knochenabbau hemmenden Substanzen (Antiresorptiva)**

**Weibliche Sexualhormone (Östrogene / Gestagene)**

Östrogene wirken dem Knochenabbau entgegen. Das ist der Grund, warum der nach den [Wechseljahren](http://www.netdoktor.at/ratschlaege/fakten/wechseljahre.htm) erniedrigte Östrogenspiegel das Osteoporose-Risiko erhöht.

Östrogene hemmen also die Osteoklasten und verringern dadurch das Abnehmen der Knochendichte.

Im Zuge der HRT (Hormone Replacement Therapy – Hormonersatztherapie) erfolgt meist eine kontinuierlicher Östrogengabe und zyklische oder kontinuierliche Gestagengabe.

An den Knochen haben Östrogene nahezu die gleichen Effekte wie die SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators, s.u.). Sie hemmen die Osteoklasten und verringern dadurch das Abnehmen der Knochendichte. Studien haben auch ergeben, dass eine Hormonersatztherapie die Häufigkeit von Knochenbrüchen senkt.

In den klinischen Studien hat sich einheitlich gezeigt, dass eine HRT zu einem Anstieg der Knochenmasse führt und somit die Häufigkeit von Knochenbrüchen senkt.

Allerdings ist die dauerhafte Behandlung mit Östrogen mit gewissen Risiken – einer Zunahme kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer und venöser sowie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko – behaftet. Risiken, die z.B. die SERM (siehe unten), die ganz ähnlich wie Östrogene wirken, nicht aufweisen. Thromboembolische Ereignisse jedoch können sowohl unter Östrogen- als auch unter SERMs-Behandlung auftreten.

Daher gilt die Hormonersatztherapie heute nicht mehr als Therapie der ersten Wahl bei Osteoporose. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung einer HRT in der osteologischen Indikation ist im Hinblick auf die anderen gesicherten Therapieoptionen unbedingt erforderlich.

**SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators)**

SERM steht für selektive Östrogen (engl. Estrogen)-Rezeptor-Modulatoren. SERM sind keine Östrogene, Gestagene oder irgendwelche anderen Hormone, binden jedoch an die Östrogenrezeptoren (ER), die sie in unterschiedlicher Weise und je nach Gewebe differenziert zu modulieren vermögen. Das heißt, sie entfalten, wie die Östrogene, ihre Wirkung an den Östrogen-Rezeptoren der Knochen und hemmen somit die Osteoklasten und damit den Knochenabbau.

Das einzige für die Osteoporose-Therapie verfügbare SERM *Raloxifen* wirkt also am Knochen östrogenähnlich, in anderen Geweben jedoch, wie z.B. dem Endometrium oder Brustgewebe, ist eine Anti-Östrogen-Wirkung zu beobachten. Im Brustgewebe hat Raloxifen sogar antiproliferatorische Wirkungen.

Der Vorteil dieser Behandlung gegenüber der Hormonersatztherapie mit Östrogenen besteht also darin, dass sie in erster Linie an den Knochen stimulierend wirkt und weniger an Brustgewebe und Gebärmutterschleimhaut.

**Bisphosphonate – von der täglichen oralen Einnahme bis zur „Jahresspritze“**

Bisphosphonate sind in der Therapie der Osteoporose seit langem etabliert. Im Bezug auf ihre Darreichungsform und somit die Vereinfachung der Verabreichung gab es in den vergangenen Jahren Verbesserungen durch die Verlängerung der Einnahmeintervalle.

Bisphosphonate sind nichthormonelle Substanzen, die den Knochenabbau hemmen, indem sie die Aktivität der Osteoklasten behindern. Sie werden in die mineralisierte Knochenmatrix eingelagert und bilden auf diese Art eine mechanische Hülle um die einzelnen Knochenbälkchen. Sie bilden quasi eine Schutzschicht zwischen dem Knochen und den Osteoklasten. Eine weitere Resorption von Knochensubstanz durch die Osteoklasten wird dadurch verhindert.

Außerdem lagern sich moderne Bisphoshonate zusätzlich unmittelbar an den Oberflächen der Osteoklasten an. Um Knochensubstanz resorbieren zu können, sondern diese Säuren in das umliegende Gewebe ab. Und auch diese Säuren werden von den basischen Bisphosphonaten weitgehend neutralisiert. Dieser Wirkungsmechanismus greift also von mehreren Seiten her an und dies führt auch zu einer Reduzierung der zu verabreichenden Medikamentendosis. Darüber hinaus sollen Bisphosphonate auch die Apoptose (programmierter Zelltod) der Osteoklasten anregen.

Allerdings ist ihre Bioverfügbarkeit sehr gering und das Einnahmeprozedere der ersten Bisphosphonate war sehr aufwändig und musste täglich erfolgen.

Man musste sie mindestens 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit in aufrechter Körperhaltung mit einem Glas Leitungswasser unzerkaut einnehmen, um eine Resorption in wirksamer Menge sicherzustellen und das Auftreten unerwünschter ösophagogastraler Reizzustände (bis zur Ulcusbildung) zu verhindern. Die gleichzeitige Einnahme mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln war unbedingt zu vermeiden.

Somit war es für die PatientInnen eine ungeheure Erleichterung, als nach der Tages- die Wochen- und danach die Monatstablette auf den Markt kamen. Die intravenöse Therapie, als Infusion oder Spritze verabreicht, muss nur mehr vierteljährlich oder gar nur mehr einmal pro Jahr verabreicht werden. Eine Darreichungsform, die die Compliance vieler PatientInnen erhöhen dürfte.

**Knochenaufbau fördernde Substanzen (Osteoblastenstimulation)**

**Fluor (Natriumfluorid)**

Heute gelten Fluoride als überholt und werden so gut wie nicht mehr in der Behandlung der Osteoporose eingesetzt.

**Parathormon (Terriparatide)**

Parathormon wird eigentlich von den Nebenschilddrüsen hergestellt und aktiviert, kurz gesagt, die knochenaufbauenden Osteoblasten.

Das Besondere an dieser Substanz ist der Wirkungsmechanismus, der sich über einer Aktivierung zuvor ruhender Knochenbelegzellen entfaltet. PTH führt zu einem Knochenmasseanstieg und zu einer Senkung des Frakturrisikos. Übelkeit und Kopfschmerzen können als Nebenwirkung auftreten.

Auch wenn der ideale Indikationsbereich für PTH zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht klar abgesteckt ist, wird die Substanz PatientInnen mit schwerer Osteoporose vorbehalten bleiben. Dies schließt neben einem fortgeschritten Krankheitsbild Fälle ein, die eine Progression der Erkrankung unter der gängigen antiresorptiven Therapie zeigen, d.h. unter nachweislich durchgeführter Therapie weitere Frakturen oder eklatante Abfälle der Knochendichte erleiden.

**Denosumab – neuer zielgerichteter Wirkmechanismus gegen postmenopausale Osteoporose**

**Intelligenter Frakturschutz: Denosumab hemmt Osteoklasten schon in den frühen Reifungsstadien, bevor sie den Knochen erreichen**

Denosumab begründet eine neue Generation von Medikamenten gegen Knochendichte­verlust. Der erste RANK-Ligand Inhibitor in der Osteoporosetherapie inaktiviert spezifisch RANK-Ligand, einen Botenstoff, der in der Regulation von Knochenabbauprozessen eine zentrale Rolle spielt. Denosumab verhindert so den typischen Knochendichteverlust signifikant an allen gemessenen Skelettlokalisationen bei postmenopausaler Osteoporose. In vier Phase-III-Studien verbesserte das Präparat die Knochendichte und reduzierte in der so genannten FREEDOM-Studie (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) das Risiko für Brüche an Wirbelkörpern, Hüfte und nichtvertebralen Knochen. In den klinischen Studien war das Medikament im Allgemeinen gut verträglich. Die patientInnenfreundliche, zweimal jährliche subkutane Gabe lässt eine gute Compliance erwarten.

**Denosumab wirkt wie Osteoprotegerin**

RANK-Ligand ist ein Protein, das an Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Präosteo­klasten und Osteoklasten bindet. Diese Bindung ist für die Entwicklung, Funktion und Lebensdauer dieser knochenabbauenden Zellen essenziell. RANK-Ligand wird seinerseits durch den löslichen Rezeptor Osteoprotegerin (OPG) gebunden. Ein ausbalanciertes Verhältnis zwischen RANK-Ligand und OPG sorgt dafür, dass sich Knochenauf- und -abbau die Waage halten.

Durch das Absinken des Östrogenspiegels nach der Menopause gerät dieses Verhältnis aus dem Gleichgewicht, und die RANK-Ligand-Expression überwiegt. Dadurch werden vermehrt Osteoklasten aktiviert, sodass es zum Knochen­schwund kommt.[[1]](#endnote-1),[[2]](#endnote-2)

In dieser Situation übernimmt Denosumab die Rolle von OPG.,ii Es beseitigt den RANK-Ligand-Überschuss und verhindert eine übermäßige Knochenresorption.

**Höhere Knochendichte, geringeres Frakturrisiko**

Dieser Wirkmechanismus ist auch in der Praxis hocheffektiv. Das belegen klinische Studien an über 10.000 postmenopausalen Frauen, die an niedriger Knochendichte beziehungsweise Osteoporose erkrankt waren.

So erhöhte Denosumab in der **DEFEND-Studie** (Denosumab Evaluation For Preserving Bone Density) die Knochendichte an allen gemessenen Skelettlokalisationen gegenüber Placebo signifikant.[[3]](#endnote-3) In der FREEDOM-Studie – mit 7.868 Teilnehmer­innen eine der größten Zulassungsstudien bei postmenopausaler Osteoporose – senkte Denosumab das Frakturrisiko im Vergleich zu Placebo signifikant.[[4]](#endnote-4) Die relative Risikoreduktion für neue Wirbelkörperfrakturen betrug 68 Prozent, für Hüftfrakturen 40 Prozent und für nichtvertebrale Frakturen 20 Prozent.

Zwei Vergleichsstudien zeigten, dass Denosumab die Knochendichte auch signifikant stärker erhöhte als das Bisphosphonat Alendronat.[[5]](#endnote-5),[[6]](#endnote-6)

**Wirksam und sicher auch in der Langzeitanwendung**

Denosumab ist zugelassen für die Behandlung der Osteoporose bei postmeno­pausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Es vermindert signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen.

Mittlerweile liegen für Denosumab Studiendaten über eine Behandlungsdauer von bis zu sechs Jahren vor. In einer 4-jährigen Phase II-Studie[[7]](#endnote-7) erhöhte Denosumab die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 9,4 bis 11,8 Prozent, an der Hüfte um 4,0 bis 6,1 Prozent und am distalen Radius um 1,0 bis 1,7 Prozent (Placebo -2,4 bzw. -3,5 bzw. -4,7 Prozent). Die Erhöhung der Knochendichte war im Vergleich zu Placebo signifikant. Darüber hinaus wurden auch die Konzentrationen von Knochenumbaumarkern über die gesamten vier Jahre hinweg reduziert.

In einer offenen Verlängerung dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Denosumab die Knochendichte weiter erhöhte und gut verträglich war.[[8]](#endnote-8) Bei PatientInnen, die den RANK-Ligand Inhibitor über den ganzen Behandlungszeitraum von sechs Jahren erhalten hatten, war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule im Mittel um 13,3 Prozent erhöht. Die Konzentrationen von Knochenumbaumarkern waren während des gesamten Zeitraums erniedrigt. viii

**Sicherheit und Verträglichkeit**

Die Sicherheit von Denosumab wurde in placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase II und III bei 10.534 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (bis zu einer Dauer von fünf Jahren) und bei PatientInnen mit Mamma- oder Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie untersucht.

In allen oben erwähnten Studien war die Nebenwirkungsrate auf dem Niveau von Placebo bzw. vergleichbar mit dem der oralen Bisphosphonat-Therapie. Inzidenz und Form unerwünschter Ereignisse und schwerwiegend unerwünschter Ereignisse waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Arthralgien, Rückenschmerzen, Hypertonie und Nasopharyngitis. Ekzeme, Zellulitis und Flatulenzen traten signifikant höher in der Denosumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo auf. Für ein erhöhtes Risiko von Akutphase-Reaktionen oder Nierenfunktionsstörungen gibt es derzeit keine Evidenz. Bei den Patientinnen unter Denosumab wurden bislang keine Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet und keine der Studienpatientinnen reagierte während der Beobachtungszeit mit der Bildung neutralisierender Antikörper auf den Wirkstoff. Ebenso gab es in der Denosumab-Gruppe kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Malignomen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**PatientInnenfreundliche Anwendung**

Denosumab wird zweimal jährlich in einer Dosis von 60 mg subkutan verabreicht.
Die Dosis muss auch bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst werden. Somit ist die Anwendung für Ärzte und PatientInnen gleichermaßen komfortabel.

Dank dieser Eigenschaften steht mit Denosumab nun eine wirksame, verträgliche und patientInnenfreundliche Alternative zu den bisherigen antiosteoporotischen Therapien zur Verfügung.

**Der Einsatz von Denosumab in der Praxis**

Das Indikationsgebiet für Denosumab stellt die Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko dar. Die Evidenzlage spricht ganz klar für eine First-Line Therapie, also für den Einsatz bei PatientInnen mit stark erhöhtem Frakturrisiko. Aus rein ökonomischen Überlegungen heraus werden zur Zeit die Kosten für eine Behandlung mit Denosumab von den Versicherungsträgern in Österreich allerdings nur dann übernommen, wenn eine Ineffektivität der Bisphophonat-Therapie, eine Niereninsuffizienz oder eine schlechte Venensituation besteht, sodass eine intravenöse Gabe von Bisphosphonaten nicht möglich ist.

**Zusammenfassung**

Aufgrund der vorliegenden Datenlage sowie aufgrund eigener Erfahrungen stellt Denosumab mit seiner raschen und effizienten Wirkung bei einem placebo-ähnlichen Nebenwirkungsprofil eine wichtige Alternative in der Behandlung der Osteoporose dar. Die Daten zeigen neben der Reversibilität auch die gute Steuerbarkeit der Therapie und beinhalten zur Zeit alle relevanten Aspekte der Sicherheit, die für eine Langzeittherapie wichtig sind. Es ist erfreulich, dass nunmehr eine moderne Antikörpertherapie – wie wir sie in der Onkologie oder in der Rheumatologie bereits kennen und die dort mittlerweile Standard sind – nun auch in der Osteoporosetherapie zur Verfügung steht.

**Kontakt für Journalisten-Rückfragen**

***Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch***

***2. Medizinische Abteilung***

***Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern***

***Stumpergasse 13***

***1060 Wien***

***🕿: +43/1/599 88 0***

***Heinrich.resch@bhs.at***

1. Kostenuik PJ Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 618-625 [↑](#endnote-ref-1)
2. Hofbauer LC et al. JAMA 2004; 292: 490-495 [↑](#endnote-ref-2)
3. Bone HG et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149-2157 [↑](#endnote-ref-3)
4. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; 361: 756-65 [↑](#endnote-ref-4)
5. Brown JP et al. J Bone Miner Res 2009; 24:153-161 [↑](#endnote-ref-5)
6. Kendler DL et al. J Bone Miner Res 2010; 25: 72-81 [↑](#endnote-ref-6)
7. Miller P et al. Bone 2008; 43: 222-229 [↑](#endnote-ref-7)
8. Miller P et al. J Bone Miner Res 2011; 96 (2): 394-402 [↑](#endnote-ref-8)